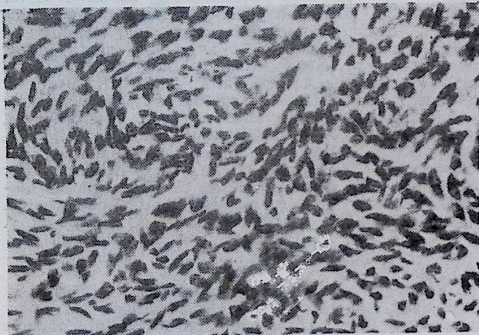


ROKOWANIE w poszczególnych przypadkach czerniaków złośliwych błony naczyniowej zależy od szeregu czynników. Do najważniejszych należą wielkość guza, lokalizacja, typ komórkowy, rodzaj wzrostu, wiek i płeć chorego, zajęcie żył wirowych, twardówki i nerwu wzrokowego, częstość podziałów mitotycznych. Lepsze rokowanie mają guzy małe i niektórzy uznają ten czynnik za najważniejszy². McLean i wspópr.⁶ oraz Shammas i Bodi⁹ wykazali, że czerniaki mają tym lepszą prognozę im bardziej z przodu gałki ocznej są zlokalizowane. Ci sami autorzy zauważyli też, że silnie wybarwione guzy mają gorsze rokowanie, podobnie jak guzy z większą liczbą podziałów mitotycznych⁸. Zajęcie twardówki zwiększa liczbę nawrotów w oczodole, natomiast zajęcie nerwu wzrokowego i żył wirowych ułatwia powstawanie przerzutów⁷. Jednym z najważniejszych czynników wpływających na długość przeżycia chorych z czerniakami złośliwymi błony naczyniowej jest typ komórkowy. Chociaż występowanie różnych typów komórek w obrębie czerniaków było znane od dawna, pierwszym, który dokonał systematycznej klasyfikacji cytologicznej tych guzów był Callender¹. Jego podział, z niewielkimi zmianami, był podstawą do aktualnej klasyfikacji cytologicznej czerniaków złośliwych błony naczyniowej przedstawionej przez Światową Organizację Zdrowia w 1980 r.¹¹. Obejmuje ona 4 podstawowe grupy.



Ryc. 1. Czerniak naczyniówki, typ wrzecionowatomórkowy A. Przeważają komórki o niezbyt dużych, silnie wybarwionych podłużnych jądrach bez jąderka. Barw. hematoksylina + eozyna, pow. obj. $\times 40$

I. Czerniaki wrzecionowatomórkowe:

- typ wrzecionowatomórkowy A: guz zawiera więcej niż 75% komórek wrzecionowatych A, pozostałe to komórki wrzecionowate B (ryc. 1),
- typ wrzecionowatomórkowy B: guz zawiera więcej niż 25% komórek typu B, pozostałe to komórki wrzecionowate A. Guzy te nie zawierają komórek nabłonkowatych (ryc. 2).

II. Czerniaki nabłonkowe: guzy zawierają więcej niż 75% komórek nabłonkowatych. Pozostałe to komórki wrzecionowate A i B (ryc. 3).

Z Oddziału Okulistycznego WSzZ w Białej Podlaskiej, ordynator: doc. dr med. Zbigniew Zagórski

Reprint requests to: Doc. dr med. Zbigniew Zagórski, ul. 1 Maja 74 a m. 72; 21-500 Biała Podlaska, Poland

ZBIGNIEW ZAGÓRSKI, WALDEMAR GRUNWALD i ANDRZEJ JAROSZYŃSKI

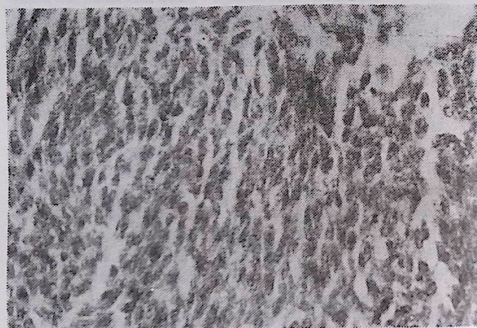
Histologiczna klasyfikacja czerniaków naczyniówki

HISTOLOGICAL CLASSIFICATION OF CHOROIDAL MALIGNANT MELANOMAS

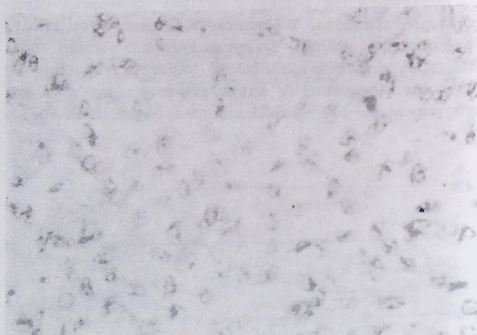
Cytological classification of choroidal malignant melanomas recommended by WHO and based on the Callender classification (spindle A and B, mixed and epithelioid) is presented. Prognosis according to the histological types is discussed.

HASŁA: klasyfikacja histologiczna, czerniaki złośliwe, naczyniówka

KEY WORDS: histological classification, malignant melanomas, choroid



Ryc. 2. Czerniak naczyniówki, typ wrzecionowatomórkowy B. Komórki o podłużnych, nieco większych niż w typie A jądrach z wyraźnymi jąderkami. Barw. H—E, pow. obj. $\times 40$.



Ryc. 3. Typ nabłonkowy czerniaka naczyniówki. Komórki o dużych pleomorficznych jądrach z wyraźnymi jąderkami. Barw. H—E, pow. obj. $\times 40$.

III. Czerniaki mieszane: guzy te zawierają komórki nabłonkowe oraz komórki wrzecionowate.

- czerniaki mieszane z przewagą komórek wrzecionowatych,

- czerniaki mieszane z równą liczbą komórek nabłonkowatych i wrzecionowatych,
- czerniaki mieszane z przewagą komórek nabłonkowatych (ale poniżej 75%).

IV. Inne czerniaki: należą tu czerniaki, które nie odpowiadają kryteriom cytologicznym podanym powyżej.

Komórki wrzecionowate A są cienkie, wydłużone, jądro jest podłużne, nie posiada jąderka, błona jądrowa wykazuje często podłużny fald. Komórki te są bardzo podobne, lub identyczne, z komórkami wrzecionowatymi zmian barwnikowych. Dlatego guzy barwnikowe złożone wyłącznie z komórek wrzecionowatych A określane są jako znamiona.

Komórki wrzecionowate B są większe i bardziej masywne od komórek wrzecionowatych A. Ich podłużne jądro jest większe i zawiera wyraźne jąderko, co jest ich charakterystyczną cechą. Cytoplazma komórek wrzecionowatych A i B tworzy syncytium, tak, że błony komórkowe nie są widoczne. Wygląd wrzecionowaty komórkom tym nadaje jądro. Podziały mitotyczne, wyjątkowo rzadkie w typie A, występują w typie B z różną częstością, zależną od stopnia zróżnicowania komórek. Komórki te mogą być ułożone w równoległe pęczki, albo w koncentryczne rzędy komórek skupione wokół naczyń krwionośnych.

Komórki nabłonkowe są duże, pleomorficzne, często wielojądrowe. Wykazują hiperchromatyzm i zawierają duże jąderka. Mitozy są bardzo liczne. Komórki te nie tworzą syncytium, są luźno ułożone i w preparatach histologicznych obserwuje się między nimi często puste przestrzenie.

Małe wielokątne złośliwe melanocyty: ta grupa komórek dodana została do klasyfikacji Callendera przez Tumor Study Group Światowej Organizacji Zdrowia¹¹. Komórki te są niewielkie, z minimalną ilością cytoplazmy i okrągłym jądrem z wyraźnym jąderkiem.

Komórki balonowate posiadają dużą ilość piankowatej cytoplazmy zawierającej tłuszcz i glikogen. Jądra są piknotyczne i uważa się, że są one przejściową postacią komórek guzowych, ulegających zmianom zwyrodnieniowym.

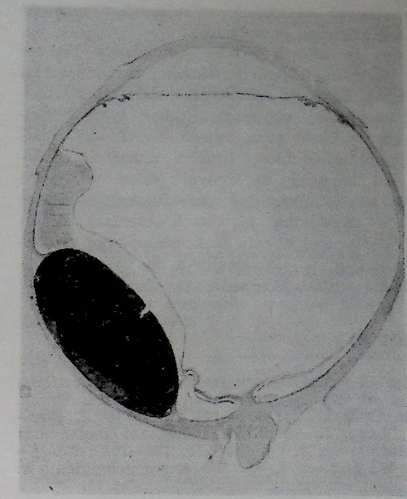
Nienowotworowe komórki w obrębie czerniaków naczyniówki: nacieki limfocytarne są dość często obserwowane w obrębie czerniaków złośliwych błony naczyniowej, zwłaszcza w okolicach ognisk martwiczych oraz na obrzeżu guzów. Prawdopodobnie mają one związek z czynnikami immunologicznymi.

Zawartość melaniny w czerniakach jest bardzo różna i może wahać się od jej całkowitego braku w czerniakach amelanocytynnych do silnie wybarwionych guzów wymagających odbarwienia preparatów histologicznych dla umożliwienia badania mikroskopowego.

Ogniska martwicze w obrębie guza są częstym zjawiskiem. Ich przyczyna nie jest całkowicie wyjaśniona. Przypuszcza się, że jest ona wynikiem niedostatecznego ukrwienia lub procesów odpornościowych.

Włókna łącznotkankowe w obrębie guza, mogące nadawać mu charakter zrazikowaty, są częściej spotykane w guzach wrzecionowatomórkowych, niż nabłonkowatych.

Makroskopowo na przekroju gałki ocznej można wyróżnić dwa typy wzrostu czerniaków. Pierwszy polega na pojawieniu się ostro ograniczonego, płaskiego tworu pomiędzy twardówką i błoną Brucha (ryc. 4). Zwykle jego rozmiary stopniowo powiększają się unosząc bardziej siatkówkę. Zwiększenie średnicy i wysokości gu-



Ryc. 4. Ostro ograniczony typ wzrostu czerniaka naczyniówki. Błona Brucha zachowana, wiórnie uniesienie siatkówki. Barw. H—E. Powiększenie lupowe.

za może prowadzić do przerwania błony Brucha i wzrostu w kierunku ciała szklistego.

Drugim typem są czerniaki rozlane, płaskie. Są one znacznie rzadsze i trudniejsze do rozpoznania. Rosnąc, obejmują stopniowo całą błonę naczyniową, powodując niewielkie tylko uniesienie siatkówki i błony Brucha. Wcześniej zajmują żyły biegnące w twardówce, a także ciało rzęskowe, kąć przesączania i tęczówkę. Rokowanie jest w takich przypadkach znacznie gorsze¹².

Wpływ typu komórkowego na długość przeżycia jest istotny. Badania Paula i wspópr.⁸ oparte na analizie 2000 oczu usuniętych z powodu czerniaka złośliwego błony naczyniowej wykazały, że śmiertelność w okresie 15 lat po enukleacji dla guzów wrzecionowatomórkowych wynosi około 20%, a dla nabłonkowatych dochodzi do 75%. Guzy mieszane i martwicze powodują śmiertelność dochodzącą do 60%.

O ile klasyfikacja Callendera i oparta na niej klasyfikacja WHO jako główne kryterium podziału przyjmują cechy cytoplazmatyczne komórek (kształt wrzecionowaty lub nabłonkowaty), to ostatnie próby oceny histologicznej czerniaków większą rolę przypisują charakterystyce jądra (długość, szerokość, pleomorfizm, długość jąderka, ilość jąderka)^{4,12}. I tak czerniak złożony z komórek wrzecionowatych o szczególnie dużych jądrach i jąderkach będzie miał gorsze rokowanie niż czerniak zbudowany z wielokątnych komórek o niezbyt dużych jądrach i jąderkach, wykazujących niewielki pleomorfizm.

Powyższe dane świadczą, że cechy histologiczne czerniaków naczyniówki mają istotny wpływ na rokowanie u poszczególnych chorych. Poza omawianą klasyfikacją cytologiczną Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem poleca także tzw. klasyfikację TNM, określoną przez guz, zajęcie węzłów chłonnych i występowanie przerzutów (T — tumor, N — nodes, M — metastases)^{4,12}. Klasyfikacja TNM stosowana w krajach zachodnich szeroko przez onkologów, powinna jak najszybciej zostać zaakceptowana także przez okulistów. Pozwoli to na znacznie lepszą korelację badań prowa-

dzonych w różnych ośrodkach, stosujących dotychczas dowolną ocenę kliniczną nowotworów.

Wydaje się, że celowe byłoby nawiązanie bliższej współpracy okulistów z patomorfologami wykonującymi badania gałek ocznych w celu uzyskiwania szerszej informacji histologicznej, obejmującej obok typu cytologicznego także wielkość guza, zajęcie twardówki i naczyń żylnych, przebiecie błony Brucha, zawartość barwnika itp., tym bardziej, że tradycje takie w Polsce istnieją¹⁴. Wskazane byłoby też zaniechanie stosowanego jeszcze w niektórych ośrodkach rozcinania nieutrwalonej gałki ocznej w celu makroskopowego stwierdzenia obecności guza. Uniemożliwia to bowiem późniejszą dokładną analizę histologiczną.

PIŚMIENICTWO

1. Callender G. R.: Malignant melanotic tumors of the eye, a study of histologic types in 111 cases. *Trans. Amer. Acad. Ophthalm.* 36: 131-142 (1931).
2. Davidorf F. H., Lang J. R.: Small malignant melanomas of the choroid. *Amer. J. Ophthalm.* 78: 788-794 (1974).
3. Gamel J. W., McLean I. W.: Modern developments in

histopathologic assesment of uveal melanomas. *Ophthalmology* 91: 679-684 (1984).

4. Harmer M. H., Oesterhuis J. A.: TNM classification of ophthalmic tumors. (International Union Against Cancer, Geneva 1985).
5. Lang G. K.: Ophthalmic tumors. (w:) Spiessl B., Beahrs O. H., Hermanek P.: TNM Atlas. Illustrated guide to the TNM/pTNM-classification of malignant tumors, 272-301 (Springer, Berlin 1989).
6. McLean I. W., Foster W. D., Zimmerman L. E.: Prognostic factors in small malignant melanomas of choroid and ciliary body. *AMA Arch. Ophthalm.* 95: 48-58 (1977).
7. Naumann G. O. H., Apple D. J.: Pathology of the Eye (Springer, New York 1985).
8. Paul E. V., Parnell B. L., Fraker M.: Prognosis of malignant melanomas of the choroid and ciliary body. *Int. Ophthalm. Clin.* 2: 387-402 (1982).
9. Shammah H. F., Blodi F. C.: Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas. *AMA Arch. Ophthalm.* 95: 63-69 (1977).
10. Sobański J., Zeydler L., Goetz J.: Über die Therapie des intraocularen Melanoma Malignum. *Klin. Mbl. Augenhk.* 146: 70-76 (1965).

11. Zimmerman L. E., Sobin L. H.: Histological typing of tumors of the eye and its adnexa. (World Health Organization, Geneva 1980).
12. Zimmerman L. E.: Malignant melanoma of the uveal tract. (w:) Spencer W. H.: Ophthalmic pathology, t. III, 2072-2139 (Saunders, Filadelfia 1986).

Praca wpłynęła: 2.10.1989 (nr 5621).

NEOWASKULARYZACJA siatkówki jest zmianą patologiczną, której poświęca się coraz więcej uwagi w okulistyce. Występuje ona bowiem w przebiegu szeregu schorzeń oka (tab. I), które są jednymi z najważniejszych przyczyn ślepoty na świecie¹⁵. W większości z tych schorzeń neowaskularyzacja stanowi główną zmianę patologiczną, która odpowiedzialna jest za wystąpienie najcięższych powikłań, takich jak krwotoki siatkówkowe, zwłóknienie przedsiatkówkowe ciała szklistego oraz odwarstwienie siatkówki. Dlatego też od dawna prowadzone są intensywne badania kliniczne i doświadczalne nad ustaleniem jej patogenety.

Tabela I. Przyczyny neowaskularyzacji siatkówkowej

- I. Choroby powodujące niedokrwienie siatkówki:
 1. Cukrzyca
 2. Zakrzep żyły siatkówkowej
 3. Choroba Eales'a
 4. Retinopatia wcześniaków
 5. Zespoły zwiększonej lepkości krwi: białaczka przewlekła, makroglobulinemia, kriglobulinemia, policytymia
 6. Hemoglobinopatie SS, SC, AC, talasemia
 7. Zatory siatkówkowe (np. talk, w chor. reumatycznej)
 8. Zespół luku aorty
 9. Zwężenie tętnicy szyjnej
 10. Przetoka tętniczo-jamniasta
- II. Choroby zapalne z przypuszczalnym niedokrwieniem siatkówki:
 1. Zapalenie naczyńki (np. toksoplazmoza)
 2. Sarkoidoza
 3. Zmiany zapalne naczyń siatkówki
 4. Malaria
- III. Różne:
 1. Witreoretinopatia wysiękowa rodzinna
 2. Zespół nietrzymania barwnika
 3. Długotrwałe odwarstwienie siatkówki
 4. Stwardnienie rozsiane
 5. Fotokoagulacja
 6. Zwyródnienie barwnikowe siatkówki
 7. Promieniowanie jonizujące

W prawie wszystkich schorzeniach, w przebiegu których stwierdza się neowaskularyzację siatkówkową, obserwuje się uprzednio wystąpienie obszarów niedokrwienia siatkówki spowodowanych obliteracją układu kapilarnego. Dlatego też uważa się, że neowaskularyzacja ta jest niespecyficzną odpowiedzią tkanki siatkówkowej na zaburzenia perfuzji kapilarnej^{16, 23}. Należy przy tym zaznaczyć, że neowaskularyzacja nie jest zupełnie odrębnym procesem chorobowym, a raczej nadmiernie wyrażoną i nieprawidłowo przebiegającą postacią procesu rozwoju unaczynienia siatkówki¹.

Uszkodzenie układu kapilarnego siatkówki powodujące jego obliterację może doprowadzić do powstania w niej dwóch rodzajów zmian naczyniowych: anastomoz tętniczo-żylnych (zwanymi też IRMA — *intraretinal microvascular abnormalities*) oraz neowaskularyzacji. Zmiany te różnią się zasadniczo biorąc pod uwagę mechanizm ich powstawania, obraz kliniczny i fluoroangiograficzny oraz mogące wystąpić powikłania. Anastomozy tętniczo-żylny są bezpośrednim odczynem na obliterację kapilarów i rozwijają się na granicy prawidłowej siatkówki

Z Kliniki Okulistycznej AM w Lublinie, kierownik: prof. dr med. Kazimierz Gerkowicz

Reprint requests to: Doc. dr med. Marek Prost, ul. Chmielna 1; 20-079 Lublin, Poland

MAREK PROST

Patogeneza neowaskularyzacji siatkówkowej

PATHOGENESIS OF RETINAL NEOVASCULARIZATION

Presented are the causes and actual opinions on the pathogenesis of retinal neovascularization. The ischaemic hypothesis of neovascularization is particularly discussed; it is commonly accepted to day as the most probable hypothesis.

HASELA: neowaskularyzacja siatkówkowa, patogeneza

KEY WORDS: retinal neovascularization, pathogenesis

i obszarów pozbawionych perfuzji. Są to prawidłowe naczynia włosniczkowe, które uległy tylko znacznemu rozszerzeniu. Ściany tych anastomoz zachowują prawidłową budowę typową dla kapilarów siatkówki i dlatego w czasie angiografii fluoresceinowej nie wykazują one przecieku barwnika przez ścianę.

W przypadku neowaskularyzacji siatkówkowej dochodzi do rozwoju nieprawidłowych naczyń niezależnie od prawidłowego układu kapilarnego. Naczynia te rozwijają się początkowo w obrębie siatkówki, a następnie na jej powierzchni. Często przebiegają one błoną graniczną wewnętrzną siatkówki i rozrastają się w ciełe szkliste. W przeciwieństwie do anastomoz tętniczo-żylnych naczynia te mają nieprawidłową budowę ściany, co powoduje, że dochodzi do znacznego przecieku surowicy krwi do przestrzeni okołonaczyniowej oraz do częstego występowania krwotoków. Rozwojowi neowaskularyzacji towarzyszy rozwój tkanki włóknistej i glejowej prowadzący do powstania błon włóknisto-naczyniowych w ciełe szkliste lub na powierzchni siatkówki, które kurcząc się powodują jej odwarstwienie.

Powstanie nowych naczyń w ustroju nie powoduje zazwyczaj powikłań i jest często ważnym ogniwem w procesie gojenia uszkodzonych tkanek. W oku natomiast neowaskularyzacja powoduje powstanie zmian, które uniemożliwiają jego prawidłową funkcję.

Rozwijające się w przebiegu neowaskularyzacji siatkówkowej nieprawidłowe naczynia powstają poprzez proliferację dojrzałych komórek śródbłonka istniejących już naczyń siatkówki. Wyjątkiem jest tylko retinopatia wcześniaków, w której proliferacja włóknisto-naczyniowa powstaje z tkanki mezenchymalnej. Dojrzałe komórki śródbłonka zachowują bowiem zdolność do wstecznego różnicowania się do pierwotnej mezenchymy naczyniowej, która może przekształcać się w komórki śródbłonka, perycyty, komórki mięśni gładkich i fibroblasty¹. Zostało to potwierdzone badaniami klonowanych komórek śródbłonka w hodowlach tkankowych². W hodowlach tych pojedyncze komórki śródbłonka namnażając się tworzyły kanały naczyniowe, które łącząc się formowały sieć kapilarów. Mikroskopowo były one przy tym bardzo podobne do tych jakie istnieją w organizmie³. Wskazuje to na to, że wszystkie informacje potrzebne do utworzenia kapilarów (a więc i do neowaskularyzacji) zawarte są w pojedynczej komórce